FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1972 **THESE** N° 6

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie-France BOZZI née LORENTZ

le 30 août 1944 à VERSAILLES (78)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . .

ETUDES CLINIQUES, BIOLOGIQUES, ANATOMIQUES

ET PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR UN CAS DE SYNDROME DE VERNER

ET MORRISON (W.D.H.A.)

Président : M. BONFILS, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie-France BOZZI née LORENTZ

le 30 août 1944 à VERSAILLES (78)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . .

ETUDES CLINIQUES, BIOLOGIQUES, ANATOMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR UN CAS DE SYNDROME DE VERNER ET MORRISON (W.D.H.A.)

Président : M. BONFILS, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A mon mari

A ma fille.

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur S. BONFILS

A Monsieur le Professeur DUBOIS et à Monsieur le Docteur Et. MARTIN

avec mes sincères remerciements

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Madame le Docteur V. MAY
Monsieur le Professeur BASTIN
Monsieur le Professeur BOCQUET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550025_0024

I OBSERVATION

Homme de 21 ans, sans antécédent pathologique, présentant pendant un mois un syndrome chlériforme avec déshydratation, hypokaliémie sévère, et hypercalcémie. Sécrétion gastrique de très faible volume avec hypochlorhydrie marquée (30 mEq/l), histamino résistante.

A l'intervention, tumeur de la tête du pancréas, de structure endocrine, sans métastase. Après duodéno-pancréatectomie céphalique, arrêt de la diarrhée et normalisation du ionogramme sanguin.

Décès, 35 jours après l'intervention, par septicémie à pyocyanique et candida, avec reprise de la symptomatologie initiale.

x

x x

Monsieur T. Jean-Paul, étudiant de 21 ans, est admis à l'Hôpital International de l'Université de Paris, le 24.12.1968 pour :

Syndrome cholériforme.

Le début des troubles remonte au 3.12.1968, diarrhée faite de 5 à 6 selles par 24 heures, s'accompagnant rapidement de vomissements.
Les traitements symptomatiques restent sans effet et la diarrhée va persister tout le mois avec un maximum de 10 selles par 24 heures. Le malade est apyrétique, s'alimente peu mais boit beaucoup.
Aux environs du 22.12. un changement brutal intervient dans le transit intestinal : la diarrhée fait place à une constipation avec important ballonnement abdominal. C'est à ce moment que la prise d'un laxatif déclenche la débacle dysentériforme (20 selles par 24 heures) qui entraîne l'hospitalisation.

L'examen à l'entrée montre un malade très asthénique, amaigri (perte de poids de 12 kgs) mais apyrétique (36°5). La déshydratation est importante, globale.

Le malade est délirant et confus. L'abdomen est souple mais ballonné et douloureux ; on perçoit dans l'hypocondre droit, une tuméfaction qui semble être une grosse vésicule.
Les examens pulmonaire , cardio-vasculaire (TA 10/7 π 90/mn) et neurologique sont normaux.

Dans les antécédents, on retrouve la notion d'un séjour en Israël (1966) au cours duquel un épisode diarrhéique a été attribué à des Trichomonas et traité par le Flagyl.
Depuis cette époque, le malade présente environ tous les 3 mois, des épisodes de diarrhée durant une huitaine de jours. On retrouve également la notion de prise d'antibiotique (Sigmamycine) dans les 48 heures ayant précédé la débacle diarrhéique actuelle.

Les premiers dosages biologiques mettent en évidence de fortes perturbations de l'ionogramme sanguin :

Sodium 118 mEq/l.
Chlore 96 " ".
Potassium 1,8 mEq/l.

La calcémie est augmentée (118 mg/l) ; l'urée sanguine est à 1 g/l, ce qui fait évoquer une néphropathie hypokaliémique.
L'E.C.G. objective des signes d'hypokaliémie : sous dénivellation de ST en D2, D3, QRS de grande amplitude dans les précordiales et onde U en V3 et V4.

Devant ce syndrome cholériforme avec hypercalcémie et hypokaliémie entraînant une insuffisance rénale, les jours suivants sont employés à réanimer le malade et à rechercher l'étiologie de ce syndrome.

La réanimation tente de compenser les pertes hydriques (apports allant jusqu'à 6 à 7 litres d'eau par jour) et de corriger la spoliation potassique (perte de plus de 80 g de potassium en un mois de diarrhée).
Voir graphiques des pertes liquidiennes et des apports pré-opératoires (eau, K). Tableaux 1, 2 et 4. Malgré une réanimation intense, on ne parvient à maintenir qu'un équilibre précaire : la diarrhée est toujours importante (jusqu'à 4.500 ml par 24heures) ; il s'y associe des vomissements de plus en plus abondants (jusqu'à 2.500 ml par 24 heures). L'état d'hydratation, dans l'ensemble meilleur, reste très variable d'un jour à l'autre ; l'évolution de la calcémie ainsi que du bilan potassique est donnée par les tableaux n° 3 et 4.

Sur le plan étiologique, la possibilité d'une tumeur pancréatique est évoquée comme origine de ce syndrome diarrhéique suraigü avec hypokaliémie et hypercalcémie.
Des arguments sont tirés des différents examens complémentaires :

- les chiffres de calcémie sont à plusieurs reprises entre 110 et 120 mg/l. (voir tableau n° 3).
- les chiffres de kaliémie sont bas autour de 2 mEq/l et n'atteignent jamais des valeurs élevées en dépit des apports potassiques importants. (voir tableaux n° 3 et 4).
- L'amylasémie est à la limite supérieure de la normale avec 128 U.W.
- L'examen chimique et microscopique des selles pratiqué le 26.12.68 par le Docteur GOIFFON révèle des anomalies considérables mais dissociées :
  - selles d'évacuation très accélérée avec hypersécrétion considérable (seulement 8 gr % de poids sec de matières).
  - aucun signe majeur de déficit pancréatique, grêle ou colique.
  - existence d'une candidose digestive.
  - présence de pus.
  - absence de parasites.
- La rectoscopie est normale jusqu'à 30 cm.
- Le lavement baryté pratiqué le 26.12.68 ne montre aucune image d'atteinte organique ni fonctionnelle ; le colon est seulement distendu dans son ensemble.

Tableau No 1

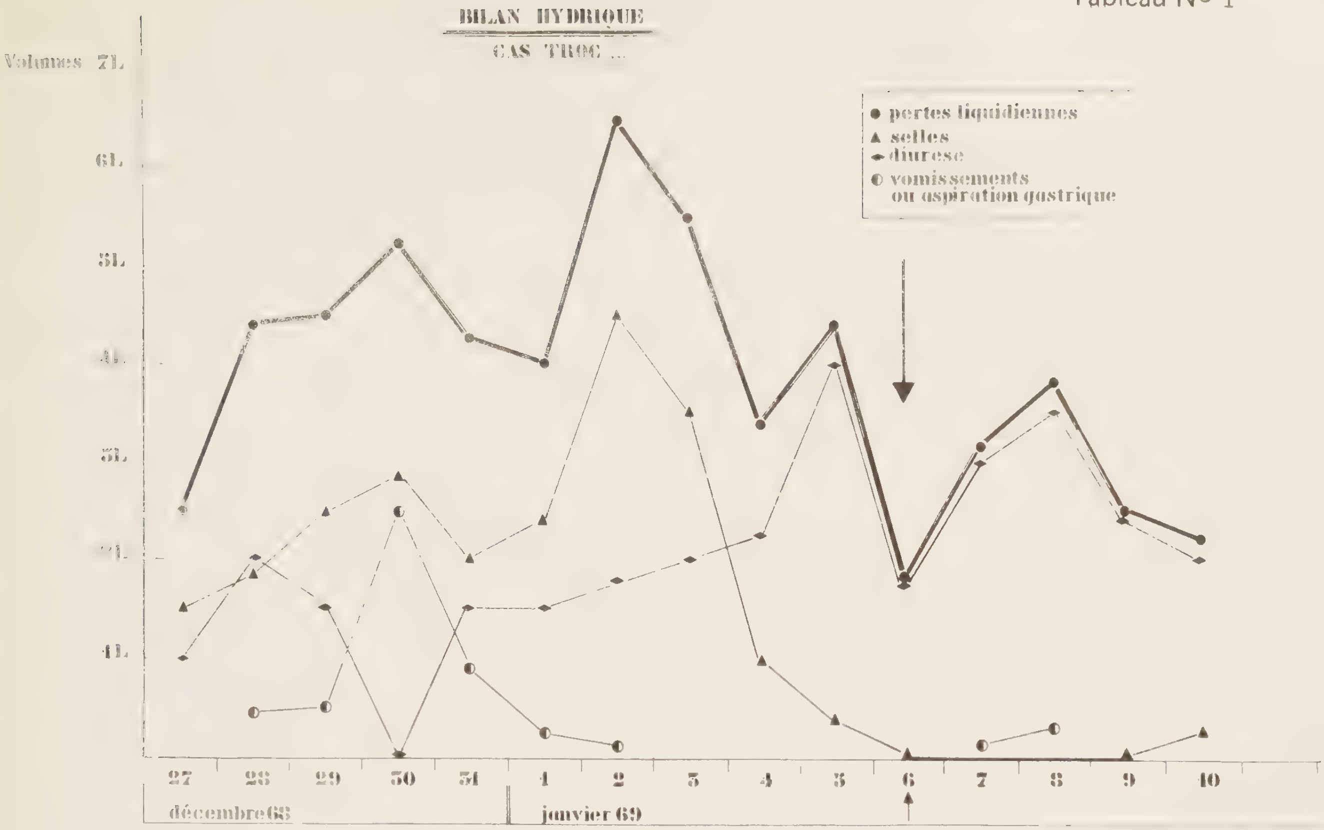


Tableau No 2

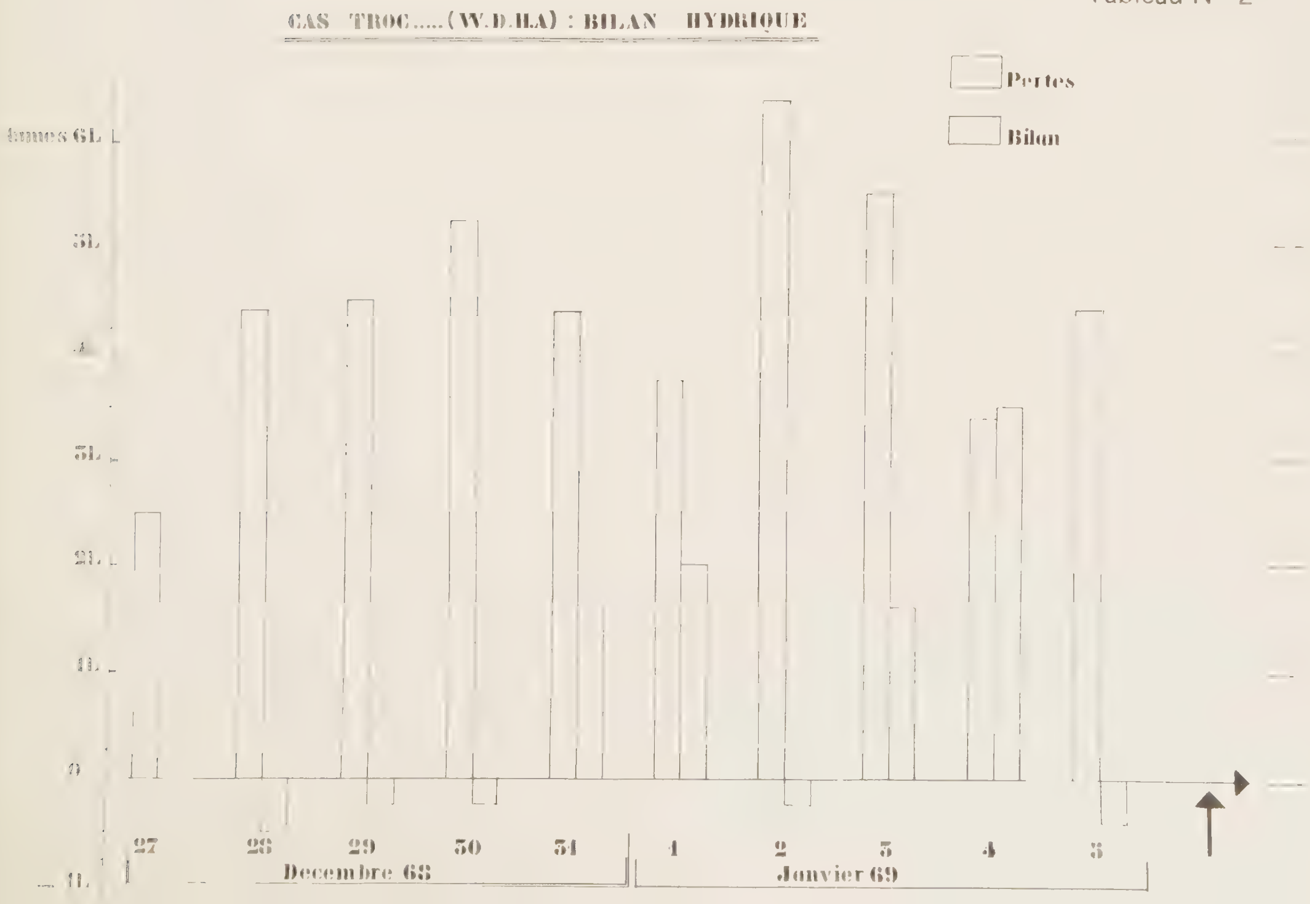


Tableau No 3

EVOLUTION DE LA KALIEMIE ET DE LA CALCEMIE

CAS TROC....

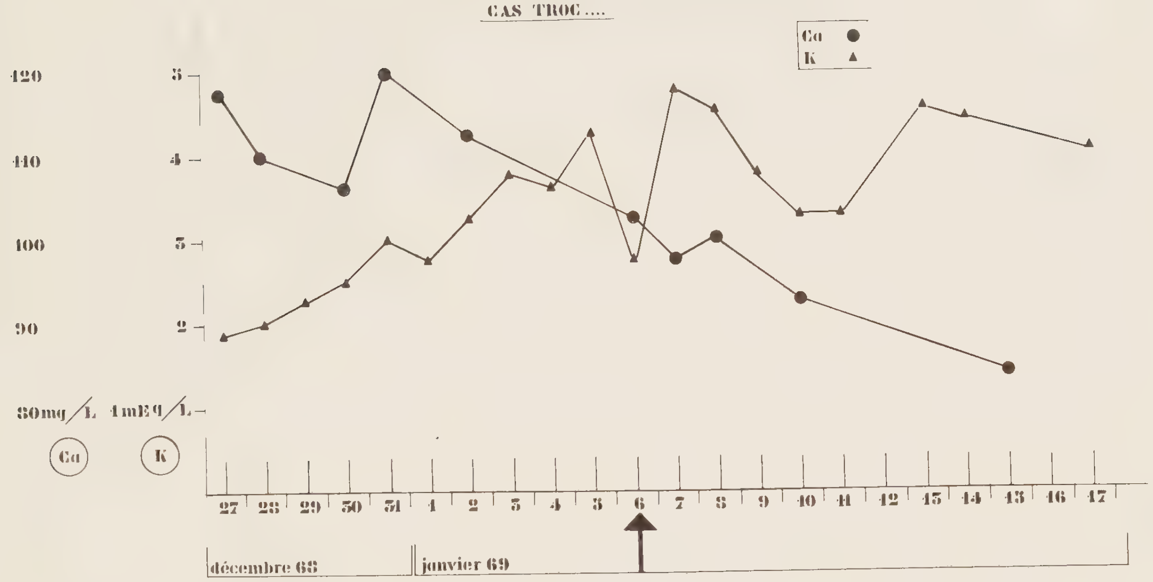
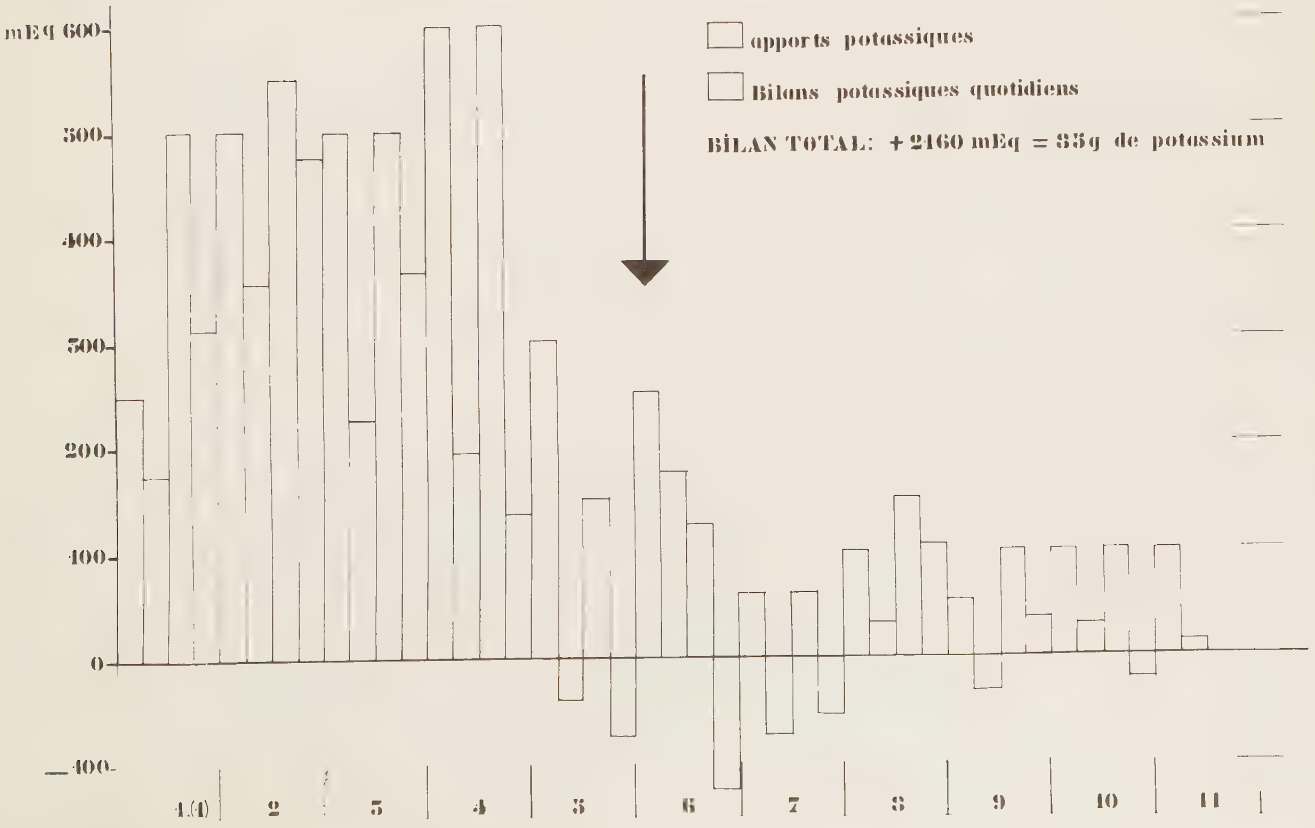


Tableau No 4

CAS TROC.... (W.D.H.A): BILAN POTASSIQUE.



- Le tubage gastrique effectué le 31.12.68 fournit un ensemble de données très caractéristiques (tableau n° 5).

- la sécrétion gastrique spontanée, étudiée pendant une heure, est de très faible volume (6 ml au total), très hypochlorhydrique (acidité totale à + 20 mEq et alcalinité résiduelle à - 6 mEq), avec augmentation du pouvoir tampon (26 mEq) et prédominance de la sécrétion alcaline primaire (4,9 ml).

- après injection d'histamine (un mg de chlorhydrate en sous-cutanée), la réponse sécrétoire est très tardive et ne se déclenche qu'à la 60ème minute. Le volume est compris dans les limites de la normale (160 ml) mais la sécrétion est très hypochlorhydrique (acidité libre à + 10 mEq et alcalinité résiduelle proche de - 50 mEq) avec forte augmentation du pouvoir tampon (48,50 et 44 mEq). Surtout la quasi totalité du liquide sécrété est fournie par la sécrétion alcaline primaire (157 ml sur les 160 ml recueillis). Mesures effectuées selon les méthodes de LAMBLING et BERNIER. Une étude du PSU s'est montrée entièrement négative.

L'artériographie sélective de l'artère mésentérique supérieure, de l'artère hépatique et de la splénique du 2.1.69 montre les éléments suivants :

- existence d'une énorme vésicule biliaire.
- zone d'hypervascularisation de type tumoral de la tête du pancréas.
- retour veineux précoce dès la 3ème seconde réalisant une spléno portographie.
- la queue du pancréas parait respectée (voir figure)

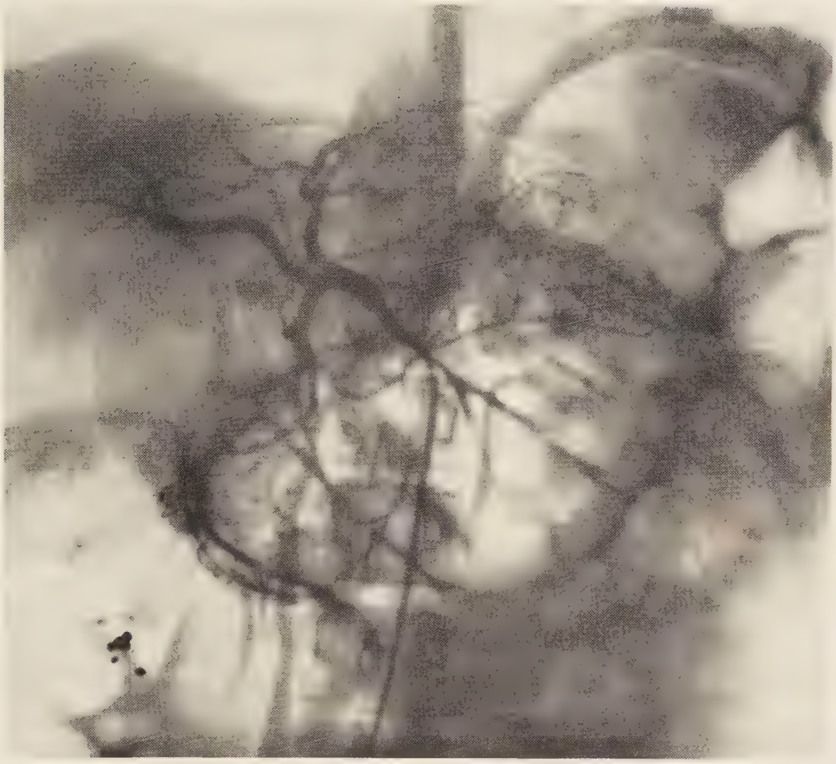
L'existence d'une tumeur pancréatique vraisemblablement responsable du syndrome diarrhéique fait poser une indication opératoire ; l'intervention n'aura lieu que le 6.1.69 en raison du mauvais état général du patient (somnolence alternant avec des crises logorrhéiques - collapsus avec anurie le 30.12). L'intervention est pratiquée à la faveur d'une légère amélioration.

TUBAGE GASTRIQUE CAS TROC.... (W.D.H.A.) (31.12.68)

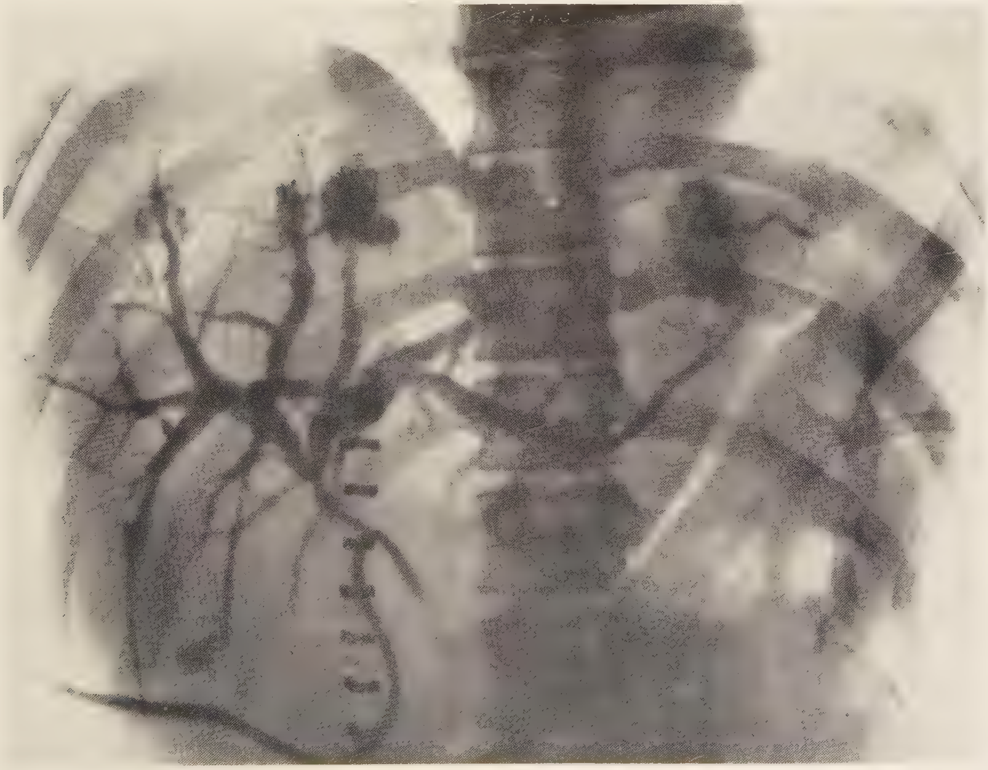
N°	ASPECT	VOL.	L.	T.	DEF.	H^+	CH^-
A	bile	12 ml	30	38	-	5	7
B		<1 ml	-	-	-	-	-
C	bile	7	-	20	4	1,5	5,5
D		< 1	-	-	-	-	-
E	1 mg chlorhydrate histamine	< 1	-	-	-	-	-
1		< 1	-	-	-	-	-
2		< 1	-	-	-	-	-
3		< 1	-	-	-	-	-
4	bile	70	10	-	34	22	48
5		40	10	-	40	12	28
6		23	10	-	40	6	17
7		<1	-	-	-	-	-
8		32	12	-	35	10	22

TABLEAU N° 5

Débit	HCl
B C D E	0
1 2 3 4	0,700
5 6 7 8	1,014



Artériographie sélective – (2 - 1 - 1969)



Exploration des voies biliaires par le drain de Kehr

<u>L'intervention</u> du 6 janvier 1969 met en évidence les éléments suivants :

- tumeur de la tête du pancréas, de la taille d'une orange, à développement essentiellement antérieur ; le reste du pancréas paraît normal.
- Il ne semble exister aucune extension métastatique; le foie est normal, les ganglions ont un aspect inflammatoire confirmé par une biopsie extemporanée.
- Le grêle est distendu, la vésicule biliaire très volumineuse.

On pratique une duodéno-pancréatectomie céphalique et on rétablit la continuité selon le procédé de Childs (anse jéjunale montée en transmésocolique et anastomosée en termino-terminale à la tranche pancréatique). La voie biliaire est implantée en termino-latérale sur le jéjunum. Une cholécystostomie de décharge est faite sur une sonde de Pezzer.

<u>Les suites opératoires</u> sont marquées d'abord par quelques éléments favorables :

- Normalisation dès le lendemain de l'intervention de l'ionogramme sanguin :
  Na 137 mEq/l.
  Cl 92 mEq/l.
  K 4,85 mEq/l.
  et de la calcémie (98 mg/l).

- Arrêt de la diarrhée et des fuites potassiques avec reprise du transit.
  Mais aussi par l'apparition immédiate d'un état septicémique très préoccupant dont on recherche la cause en évoquant comme point de départ le cathéter, la vésicule biliaire ou un foyer pulmonaire, et que l'on traite par Gentamycine et Keflin sur la base de coprocultures préopératoires (30.12 et 3.1). ayant mis en évidence du pyocyanique et du candida, sensibles à ces antibiotiques ; ce même pyocyanique, sensible à la Gentamycine, est retrouvé par hémocultures dans les liquides de drainages et dans la bile.

- Il s'installe également un syndrome ictérique rétentionnel, vraisemblablement lié à l'étroitesse de l'anastomose biliaire, aggravés par des phénomènes inflammatoires locaux.
  L'état du malade est très variable, avec alternance de collapsus et de

périodes d'amélioration, malgré un traitement énergique du syndrome septicémique (antibiotiques à fortes doses - oxygénothérapie hyperbare par caisson), des collapsus et de la part inflammatoire du syndrome rétentionnel par les corticoïdes.

Une réintervention est décidée le 12.1.69, malgré la gravité de l'état général, en raison de l'aggravation du syndrome ictérique et de l'apparition d'une fistule biliaire.
L'intervention montre que celle-ci a pour origine, difficilement mise en évidence, une désunion partielle de l'anastomose cholédoco-jéjunale ; l'anastomose pancréatico-jéjunale est normale. Un drain de Kehr de fort calibre est placé dans la voie biliaire principale, trans-anastomotique.

Dans les jours qui suivent cette intervention :

- l'ictère persiste ; une exploration radiologique des voies biliaires par le drain de Kehr montre la présence d'abcès hépatiques disséminés dans tout le parenchyme. (voir figure)
- Le syndrome septicémique persiste également malgré la thérapeutique antibiotique par voie générale et par irrigation locale (par le drain de Kehr).

Il apparait une fuite pancréatique au niveau de l'anastomose : le drain de Penrose posé lors de la 2ème intervention ramène un liquide riche en amylase (32.000 U.B.) justifiant, sans grands résultats, des irrigations à l'acide lactique. Une désunion (le 17.1.69) au niveau de la médiane sus-ombilicale, avec pouvoir amylasique supérieur à 2000 U sera également irriguée.
En dépit de tout ceci, le transit se rétablit progressivement (selles moulées et de coloration normale) et jusqu'au 29.1.69, on constate une amélioration de l'ictère, des fistules pancréatiques et de l'état général permettant au patient de se lever et de s'alimenter un peu.

Le 29 janvier 1969, l'état du malade s'aggrave à nouveau :

- reprise du syndrome septicémique : température à 40° matin et soir, hémocultures montrant de très abondants pyocyaniques et le 31.1.69 le développement de Candida albicans ; le malade est soumis à un traitement par Amphotéricine B.

- Reprise du syndrome ictérique.

- Dégradation de l'état général avec melaena et chute de l'hématocrite à 26 %.

Une reprise du processus pathologique pancréatique initial peut d'ailleurs être évoquée puisque le malade présente à nouveau des selles diarrhéiques du 31.1 au 6.2. et que les valeurs de la calcémie, corrigées par rapport aux protides, retrouvent des valeurs supérieures à la normale (106 le 27.1.69 - 114 le 3.2.69).

Dans les premiers jours de février, l'état général reste toujours très précaire;; il se produit des hémorragies au niveau des drains, de la désunion médiane (sans anomalie évidente de la coagulation). Du sang apparait dans les selles glaireuses et toujours plus ou moins liquides.
Des signes neurologiques apparaissent (roue dentée, réflexes vifs - trépidation épileptoïde) devant lesquels on évoque une encéphalopathie hépatique : en effet les troubles psychiques sont de plus en plus importants : les phases de délire agité alternant avec les épisodes de torpeur confinant au semi coma.
Parallèlement, durant cette période, la température s'effondre (36°) puis reprend avec des oscillations de grande amplitude (entre 37° et 39°).
Le pronostic parait définitivement compromis;le malade est le 10.2, dans un état de coma profond, très polypnéique, hémorragique.
Son décès surviendra le 11.2.69 dans un tableau de collapsus. (Tachypnée avec quelques gasps et TA effondrée, qu'aucune thérapeutique ne parvient à faire remonter).

L'examen anatomo-pathologique pratiqué sur la pièce opératoire par le Docteur MARTIN montre qu'il s'agit macroscopiquement d'une volumineuse tumeur

paraduodénale, céphalique basse polylobée (9x7x6 xms) qui semble limitée à sa périphérie par une condensation collagène.
Du point de vue histologique, on est en présence d'une tumeur à structure endocrine proche de celle d'un carcinoïde, ne présentant aucun critère flagrant de malignité mais dont le pronostic reste cependant impossible à formuler.
Son stroma est de type vasculaire sinusoïde avec quelques zones de sclérose développée sur des phénomènes de nécrobiose préexistante ; il n'existe pas de connection directe avec le parenchyme exocrine ou avec les îlots de Langerhans.
Le pancréas est refoulé par la formation tumorale mais reste bien structuré avec simplement une ébauche de pancréatite scléreuse interstitielle ; les îlots de Langerhans y sont peu nombreux.
La muqueuse intestinale grêle est de morphologie sensiblement normale avec simplement une discrète hyperplasie villositaire.

Examen autopsique

Foie congestif et volumineux, ne laissant apparaître extérieurement aucun signe de suppuration. Pancréas restant d'aspect normal.

Etude histologique des prélèvements effectués post mortem. (Docteur MARTIN).

- Pancréas : (restant)

Morphologie exocrine strictement normale.
Ilots de Langerhans, assez nombreux, tantôt subnormaux, tantôt hyperplasiques mais sans structure adénomateuse.

- Foie :

Abcès parenchymateux multiples avec phénomènes nécrobiotiques étendus du parenchyme, sans lésions inflammatoires réactionnelles. Les abcès et les voies biliaires contiennent de très nombreux amas de germes.

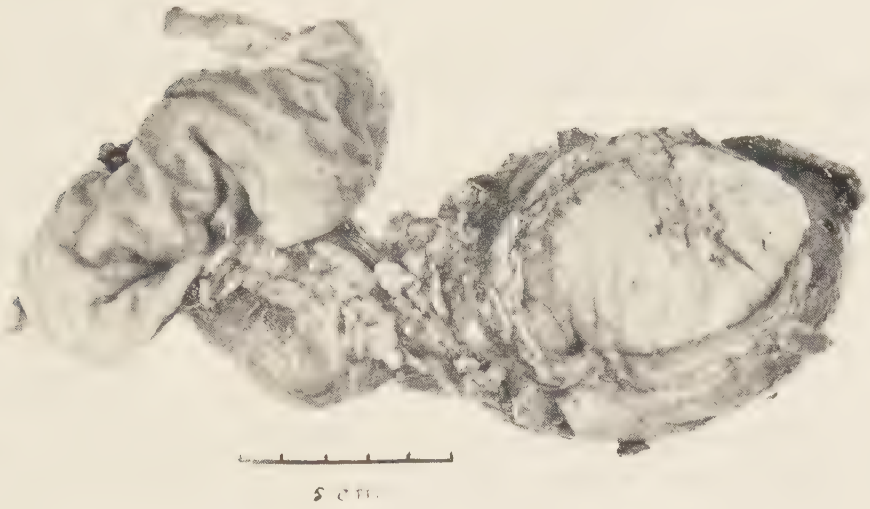
- Reins :

Sensiblement normaux ; foyer inflammatoire à polynucléaires mais sans germes.

- Surrénales :

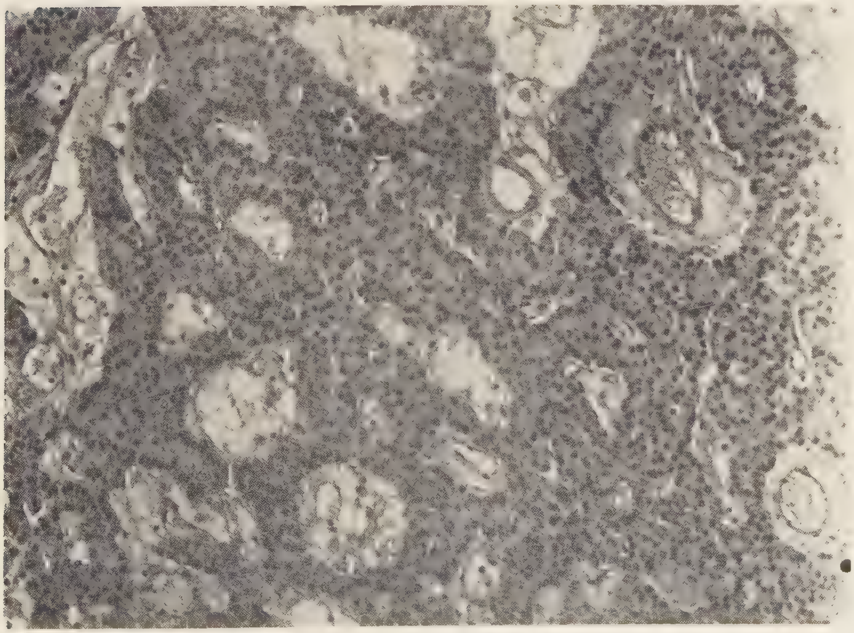
Nécrobiose corticosurrénalienne assez importante.

MACROSCOPIE : DUODENO PANCREATECTOMIE



Tête pancréatique ouverte en 2 et montrant la présence, à la partie basse sous vatérienne juxta duodénale, d'une tumeur ovalaire, gris blanchâtre, homogène, bien limitée de 5 x 4 cm.

HISTOLOGIE



Structure cordonnale ou trabéculaire faite de petites cellules cubiques ou polygonales régulières, entre lesquelles chemine un réseau conjonctivo vasculaire très abondant. Aspect de tumeur endocrinoïde sans critère cytologique de malignité.

- Thyroïde :

Morphologie normale.

- Rate :

Congestive. Absence de signe de septicopyohémie diffuse sauf au niveau du rein.

Etudes complémentaires de la tumeur pancréatique à la recherche d'un type secrétoire précis

1) Etudes histochimiques

Sur cette tumeur, plusieurs types de colorations complémentaires ont été pratiqués ; le P.A.S. ne révèle aucune inclusion muco-polysaccharidique intra ou extra-cellulaire. La coloration du glycogène avant et après digestion à l'amylase montre que les cellules sont presque totalement dépourvues d'inclusions glycogéniques.
Les colorations des graisses sont partout strictement négatives.
Les phosphatases alcalines sont présentes au niveau de l'endothélium des capillaires mais les cellules sont totalement dépourvues de phosphatases.
Sur les autres colorations, l'argentation de Helmann ne révèle nulle part de granulation argento-réductrice. La coloration de Grimelius est elle aussi totalement négative, la coloration par la fuschine paraldehyde ne montre aucune granulation de type Bêta.
Le pancréas a subi une coloration par la fuschine paraldéhyde et par la coloration de Helmann. Les îlots de Langerhans apparaissent peu nombreux (moins de 1 par lobule) ils sont de petite taille et ont une proportion assez forte de cellules à granulation violette de type Bêta. La numération pratiquée sur la coloration de Helmann montre qu'il existe seulement 15,2 % de cellules alpha (64 cellules alpha 1 pour 355 Bêta).

2) Etudes en microscopie electronique

L'étude en microscopie électronique pratiquée sur plusieurs niveaux de prélèvements montre que la structure globale du tissu est assez dense. La vascularisation est abondante avec des vaisseaux qui conservent partout une couche endothéliale bien différenciée. Les espaces inter-cellulaires sont nettement visibles. On retrouve de place en place des aspects en pseudo-canalicules

avec des espaces étroits limités par des courtes limitations. On trouve peu de cellules à grains, mais celles-ci ont alors une polarité soit vasculaire, soit canaliculaire assez franche.

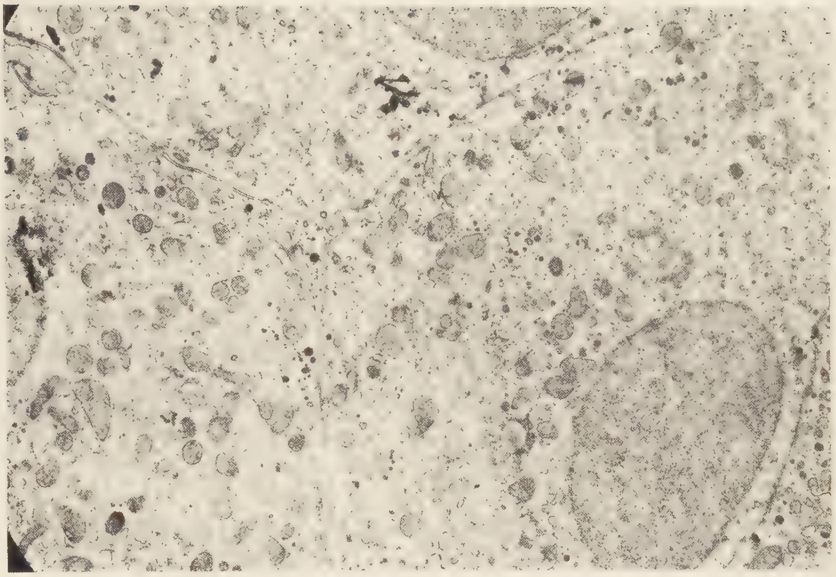
Les grains ont une densité très variable. La majorité d'entre eux ont un centre foncé entouré par un halo clair assez large et qui est limité en périphérie par une membrane ; d'autres grains sont tantôt clairs à membranes, tantôt gris homogènes. Ces différents types de grains sont intriqués au sein d'une même cellule ou au contraire répartis de façon inégale d'une cellule à l'autre. Sur quelques cellules on trouve des granulations qui sont denses, sans membrane, et allongées ayant un peu la morphologie de granulations des tumeurs carcinoïdes ; par ailleurs, le cytoplasme contient de nombreuses mitochondries souvent allongées, avec des crêtes sinueuses. Les sacs ergastoplasmiques sont peu nombreux et le plus souvent lisses; les noyaux sont arrondis avec des limites franches sans encoche. Ils contiennent un ou deux nucléoles sans particularité évidente. Enfin, il faut signaler l'existence de quelques corps feuilletés ressemblant à des figures myéliniques très denses. Entre les cellules tumorales il y a peu de fibres collagènes, on retrouve quelques rares éléments de type mastocytaire.

Conclusion

Sur l'ensemble de ces éléments, il n'existe donc pas de caractère histochimique qui puisse permettre de mettre en évidence une activité sécrétoire ou des granulations ayant des affinités tinctoriales ou des caractères argento-réducteurs habituellement décrits dans la cellule alpha ou dans la cellule Bêta. En microscopie électronique, la morphologie de ces grains est extrêmement variable au sein d'une même cellule et d'une cellule à l'autre. Certaines des granulations ont une morphologie proche de celle des tumeurs carcinoïdes typiques, d'autres ont des densités qui correspondent à ce qui est habituellement vu soit dans la cellule alpha 1 soit dans la cellule alpha 2. Il ne semble donc pas qu'il y ait ici de critère morphologique qui puisse permettre d'orienter vers un type sécrétoire précis.

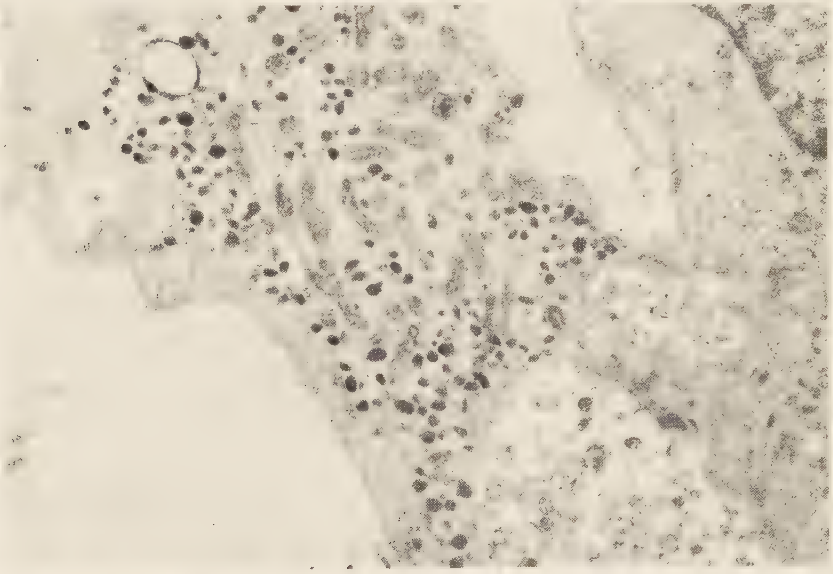
GROSSISSEMENT 6000

tructure d'ensemble de 3 cellules :
Taille régulière des noyaux qui ne contiennent
as de nucléole volumineux.
Cytoplasme riche en mitochondries.
Présence d'assez nombreux grains de ribosomes.
existe quelques granulations tantôt denses, tan-
ôt claires, inégalement réparties.



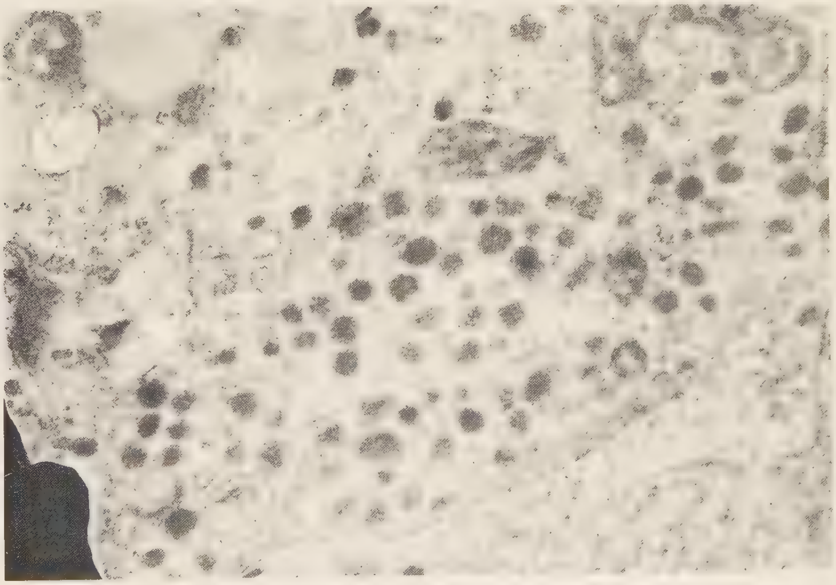
GROSSISSEMENT 8000

ellule contenant des granulations allongées,
rès denses et de tailles variables se rapprochant
es granulations d'une tumeur carcinoïde.



GROSSISSEMENT 22000

rains de sécrétion situés à un pôle d'une
ellule, entourés par une membrane fine et
yant une structure assez homogène mais de
ensité variable avec quelquefois une conden-
ation centrale.
spect intermédiaire entre une cellule α 1
ou α 2 ?



Etude des extraits tumoraux (Docteur ROZE)

Des études ont été faites sur des extraits tumoraux dans une optique physio-pathologique. Schématiquement, les résultats en sont les suivants :

1) Dosages enzymatiques dans la tumeur

- activité protéolytique spontanée nulle
- activité protéolytique après enrérokinase nulle
- facteur antitrypsique équivalent à 100.000 U I/g
- amylase 7 500 U W/g
- lipase 170 U I/g

2) Etude de l'absorption intestinale in vitro

Comparaison entre l'extrait tumoral et la secrétine. Technique sur l'intestin retourné de rat selon une méthode proche de Gardner et Cerda (1966-1967) pour l'étude de l'absorption de l'eau, des électrolytes et du glucose.
Les résultats sont consignés sur le tableau ci-joint. Comme la sécrétine, l'extrait de tumeur a une action inhibitrice sur l'absorption de l'eau et des électrolytes, mais seulement au niveau de l'anse coecoproximale. De plus, dans nos conditions d'expérience, nous mettons en évidence, dans l'extrait de tumeur, une action inhibitrice sur l'absorption du glucose.

3) Action sur la pression jejunale du lapin éveillé

Il n'existe pas de modifications nettes du tracé de l'enregistrement de la pression intestinale dans les 50 mn suivant l'injection ; une bouffée d'activité motrice plus importante apparaît vers la 50ème minute mais il s'agit sans doute d'une séquence normale.

4) Recherche d'une stimulation biliaire et pancréatique

Elle vise à mettre en évidence une activité de type pancréozymique ou secrétinique, une étude parallèle est donc menée à cet effet.
Chez le rat en double fistule biliaire et pancréatique, l'activité d'un extrait tumoral préparé par le Docteur SAUTIER a été essayée.

SYNDROME DE VERNER ET MORRISON

(W.D.H.A.)

Cas TROC ..

Effets comparés de la Secrétine (S) de l'extrait de tumeur pancréatique (P) par rapport à un témoin (T) sur l'absorption intestinale de divers éléments (anse coecoproximale de l'intestin de Rat).

Substances		Anse coecoproximale
H_2O (1 mg/60 mn)	T	+ 14,4
	P	+ 1,6
	S	+ 2,0
Na^+ (Eq/mg/N/60 mn)	T	+ 3,9
	P	+ 0,6
	S	- 0,3
K^+ (Eq/mgN/60 mn)	T	+ 0,06
	P	+ 0,02
	S	+ 0,01
Cl^- (Eq/mgN/60 mn)	T	+ 0,75
	P	- 0;45
	S	- 0;70
Glucose (M/mgN/60 mn)	T	- 0,64
	P	- 0,46
	S	- 0,35

L'extrait se présente sous la forme d'une poudre blanche, non entièrement soluble dans l'eau. Les doses administrées auxquelles il est fait référence dans la suite correspondent à un poids de l'extrait du Docteur SAUTIER, et non au poids frais de la tumeur.
Trois doses de l'extrait ont été utilisées : 0.10 g - 0,20 g - 0,40 g, deux animaux étant traités par chacune de ces doses.
Pour la préparation, l'extrait tumoral est mis en suspension au mortier dans du sérum physiologique puis centrifugé et le surnageant injecté par voie intra-veineuse.
L'interprétation des résultats obtenus est extrêmement délicate, car la technique ne permet pas, d'une manière générale, d'observer des actions fines à moins de travailler sur des groupes d'animaux d'au moins une dizaine.

Cependant, le problème posé était de rechercher une activité de type secrétinique, qui, lorsqu'elle existe, se manifeste par une hypersécrétion pancréatique immédiate, proportionnelle au logarithme de la dose et suivie d'un retour rapide à la normale.
Or, l'examen des résultats montre, que s'il existe une petite augmentation du débit pancréatique, celle-ci n'est pas immédiate, n'est pas proportionnelle à la dose et est durable. Il est donc possible qu'il existe une petite stimulation du débit pancréatique, sous réserve de l'interprétation à peu près impossible sur le nombre d'animaux essayés, mais cette action n'est en tout cas, pas de type sécrétinique.

L'action sur la concentration et le débit des protides et de l'amylase semble inexistante ou très faible ; il n'existe pas de forte action de type pancréozymique qui se traduirait par une augmentation de concentration des protides (autour de 50 à 100 g pour 1000).
Sur le débit biliaire, il semble exister une très faible action cholérétique qui se manifeste dans la première heure suivant l'injection, et dont l'intensité est de l'ordre de 5 % du débit biliaire au maximum. Il est possible que l'excrétion de la bilirubine soit très légèrement augmentée, mais là encore, le nombre des animaux en expérimentation est insuffisant pour permettre de conclure.

II ANALYSE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

DEFINITION DU CADRE DE LA MALADIE

Les Tumeurs des îlots de Langerhans du pancréas décrites pour la première fois par Nicholls en 1902, furent laissées dans l'oubli jusqu'à ce que l'on ait la possibilité de mettre en parallèle les syndromes cliniques et les types cellulaires des tumeurs ; ainsi en 1927, Wilder établit la corrélation entre hyperinsulinisme et tumeurs développées à partir des cellules β des îlots de Langerhans.

En 1955, Zollinger et Ellison décrivent le syndrome, devenu classique, rattachant à une tumeur langerhansienne non β une hyperacidité gastrique et des ulcères digestifs atypiques et récidivants.

Puis, en poursuivant l'étude des cas toujours plus nombreux de syndromes de Zollinger Ellison, on remarqua, chez certains malades, qu'une diarrhée avec hypokaliémie s'associait aux autres éléments du tableau clinique ou le dominait.

Ces constatations ont amené les auteurs à individualiser une nouvelle entité anatomo-clinique dans laquelle il existe toujours une tumeur langerhansienne non β cellulaire mais avec diarrhée et hypokaliémie au 1er plan des signes cliniques et sans jamais existence d'hyperacidité gastrique ni d'ulcère digestif.

Ce syndrome, connu dans la littérature anglo-saxonne sous le nom de WDHA (Watery diarrhea hypokaliema achlorhydria), reçoit dans les textes de langue française l'appellation de syndrome de Verner et Morrison.

Définition

Il s'agit d'une affection rare si l'on s'en tient à la stricte définition du syndrome comportant :

- cliniquement :
  . une diarrhée.
  . l'absence d'ulcère digestif tout au long de l'évolution.

- biologiquement :

  • une hypokaliémie.
  • l'absence de toute sécrétion gastrique acide.

- histologiquement :

  • une tumeur langerhansienne non β cellulaire.

La plupart des éléments de cette définition - et en tout premier lieu l'achlorhydrie gastrique - devra être précisée et discutée.

Sauf omission, la littérature mondiale fait état, à ce jour, de 12 cas strictement définis et confirmés auxquels il faut ajouter l'observation que nous rapportons (J.P.T.) (4 - 8 - 10 - 11 - 13 - 14 - 16 - 18 - 19 - 21 - 30 - 31)
Il faut en rapprocher :

1) des observations dont l'un des éléments primordiaux est en marge de la définition stricte du syndrome. (3 - 17 - 20 - 22 - 25) en particulier le cas rapporté par JJ. BERNIER et ses Coll. (22) d'un syndrome de Verner et Morrison cliniquement et biologiquement authentique mais dont les anomalies histologiques ne portent que sur une cinquantaine de cellules.

2) des cas parfaitement définis cliniquement et biologiquement mais non étudiés du point de vue de la sécrétion acide gastrique. (5 - 6 - 9 - 15 - 26 - 29).
Ils permettront d'insister sur l'importance capitale de cette étude au point de vue diagnostique.
Nous nous limiterons à l'étude des cas strictement définis tout en mettant en évidence dans les autres observations, les éléments utiles à une meilleure compréhension du syndrome.

Etude clinique : - Sexe et âge :

La répartition des cas se fait entre 7 hommes et 6 femmes.
Les troubles peuvent débuter à n'importe quelle période de l'âge adulte ; les âges extrêmes étant 19 et 67 ans.
Il n'a pas été décrit de syndrome de Verner et Morrison chez l'enfant.

- Symptôme de début et durée de l'histoire pathologique (avant le diagnostic).

Dans tous les cas, sans exception, la maladie débute par une diarrhée plus ou moins sévère d'emblée. Elle est précédée par des "flush" de la face et de la partie supérieure du tronc dans un cas. (19)
La durée d'évolution des troubles, avant diagnostic, est extrêmement variable de 10 mois à 16 ans ; d'une façon générale, plusieurs années s'écoulent sans que le diagnostic soit fait, d'où l'intérêt devant un tel tableau clinique d'évoquer la possibilité d'une tumeur langerhansienne afin d'orienter rapidement les examens complémentaires vers l'élément essentiel qu'est l'étude de la sécrétion gastrique acide.

- Eléments cliniques du diagnostic.

- la diarrhée :

elle domine le tableau clinique dans tous les cas et est à la base de la plupart des autres troubles.
Il s'agit d'une diarrhée aqueuse, ne contenant macroscopiquement ni sang, ni glaires, ni graisses.Son importance est très variable suivant les malades et les périodes évolutives, avec des extrêmes de 2 à 20 selles par 24 heures, représentant des volumes de 0,8 à 10 litres de diarrhée.
Elle évolue soit en une seule poussée d'intensité progressivement croissante, soit par poussées successives de plus en plus sévères, séparées par des périodes d'accalmie relative.
Cette diarrhée, prenant parfois des aspects véritablement cholériformes, est absolument rebelle à tous traitements symptomatiques.
Certaines observations rapportent des constatations curieuses sur l'amélioration de la diarrhée et en conséquence des autres troubles, à la suite de facteurs nouveaux dans le domaine endocrinien :

1) l'amélioration de la diarrhée lors de grossesses est signalée à 2 reprises : (21 - 30) la malade de Zollinger et coll. est améliorée lors de 2 grossesses ; de la même façon, Parkins, ayant constaté que la diarrhée disparaissait durant les 3 grossesses de sa patiente, tenta d'instaurer un traitement hormonal par oestradiol, progestérone, gonadotrophines chorioniques cette thérapeutique, visant à établir un état hormonal gravidique, s'avéra sans effet.

2) Brown et Crile (4) rapportent que la diarrhée de leur malade fut améliorée à deux reprises, durant 15 jours à 3 semaines, par l'ablation successive de 2 adénomes parathyroïdiens.

3) Reste à évoquer le problème du traitement par les corticoïdes.
Marks et coll. (16) rapportent un cas avec arrêt spectaculaire de la diarrhée sous corticoïdes (doses d'équilibre de 15 mg de Prednisone par jour), transformation de l'achlorhydrie gastrique en hypersécrétion acide entrainant finalement la formation d'un ulcère. Cet effet des corticoïdes avait été auparavant déjà signalé par Hindle et coll. (14) employant environ 50 mg de Cortisone.
D'un autre côté, le traitement par les corticoïdes s'est avéré inefficace chez les malades de Parkins (21) et Deleu (8), peut-être en raisons de doses insuffisantes. (21)
Ce traitement n'est pas sans danger comme le montre la formation d'un ulcère, type peptique, vraisemblablement en relation avec l'hypersécrétion gastrique du cas de Marks. (16)

La diarrhée, maître symptôme de l'affection entraine un certain nombre d'autres troubles.

- des perturbations hydroélectrolytiques généralement sévères, de traduction clinique et biologique, allant dans certains cas jusqu'à l'anurie. (19 - 31 - JPT)
- un amaigrissement constant, une asthénie progressivement croissante et au maximum un état cachectique avec obnubilation.
- la déplétion potassique très importante (voir étude biologique) entraine souvent une hypotension, des nausées, des troubles neuro-musculaires (fatigabilité, paresthésies, paralysie, troubles des réflexes) ainsi que des perturbations caractéristiques à l'E.C.G.

D'autres signes cliniques peuvent s'ajouter au tableau constamment présent de diarrhée grave :

- les vomissements sont très souvent signalés (4 - 8 - 13 - 16 - 18 - 21 - 31 - JPT) ajoutant encore à l'état de déshydratation ; ils n'ont pas de particularité.

- une pigmentation cutanée brunâtre est mentionnée dans 3 cas (10 - 13 - 16) des "flush" de la face et du tronc dans 2 cas (18 - 19)

- en cours d'évolution et en particulier en cours de rééquilibration hydro-électrolytique, il apparait une tétanie dans 2 observations (16 - 21).

Il faut signaler une apyrexie constante chaque fois que la température est mentionnée (4 - 8 - 18 - JPT) mais il faut surtout insister sur l'absence, chez tous les malades, d'ulcères digestifs cliniquement ou radiologiquement ; s'il existe parfois des douleurs abdominales (8 - 14 - 21) il n'existe jamais de syndrome ulcéreux.

<u>Etude des antécédents</u> - <u>Antécédents du malade</u>

Chez la plupart des malades, il n'existe aucun antécédent notable, en particulier pas de troubles digestifs sauf une cholécystectomie pour lithiase (16) ; pas de diabète connu. On retrouve une lithiase rénale avec calcémie à 110 mg/l et une intervention sur les parathyroïdes (hyperplasie) chez la même malade (30)

- <u>Antécédents familiaux.</u>

Deux observations rapportent une histoire familiale particulièrement intéressante (4 - 30).
Dans la première, on retrouve chez :

- le père : 3 interventions pour ulcère digestif.
- 1er oncle : un ulcère.
- 2ème oncle : 4interventions pour ulcère.
- Tante : 3 ulcères (dont un jéjunal)opérés .

Il n'existe pas de diabétique dans cette famille, mais on y connait l'existence d'adénomes pancréatiques bénins et malins chez des oncles et tantes, d'un adénome surrénalien, d'un cancer du foie (secondaire ?).
On note également des lithiases rénales chez la grand mère, le père et 4 oncles (dont 3 présentant des ulcères).

Dans la deuxième observation, on note un ulcère peptique chez un grand père 3 oncles et 3 tantes, un hyperparathyroïdisme chez une grand mère et un syndrome de Zollinger Ellison chez le père et un frère.

Ces deux cas font poser le problème des rélations du syndrome de Verner et Morrison, dans le cadre d'une famille, avec :

- les ulcères "banaux" ou considérés comme tels.
- le syndrome de Zollinger-Ellison,
- les atteintes endocriniennes diverses (surtout pancréatiques et parathyroïdiennes) et multiples (polyendocrinomatose de Werner).
- les lithiases rénales surtout si on peut les rattacher à un trouble du métabolisme phosphocalcique.

Etude biologique pré opératoire

- Ionogramme sanguin.

L'hypokaliémie est constante et sévère (extrêmes entre 1,4 mEq/l et 4,7 mEq/l en moyenne autour de 2 mEq/l) malgré les corrections régulières par des apports potassiques suffisants ; les pertes en potassium se faisant à la fois par les selles et par les urines.

La calcémie varie entre les extrêmes de 84 mg/l et 150 mg/l ; elle est élevée dans 7 observations, à un moment au moins de l'évolution. (4 - 10 - 13 - 14 - 16 - 30 - JPT).

La phosphorémie oscille entre des extrêmes de 20 mg/l et 49 mg/l ; elle est abaissée dans 7 cas (10 - 11 - 13 - 16 - 18 - 19 - 30 - JPT)

- Les phosphatases alcalines sont soit normales (4 - 30), soit augmentées (11 - 14 - 16 - 18 - 31 - JPT)

- Glycémie :

Soit normale (4 - 8 - 16 - 30 - JPT), soit élevée avec hyperglycémie provoquée anormale de type diabétique ou paradiabétique. (10 - 13 - 18 - 31).

- Amylasémie :

Normale (30) ou élevée (4 - 31 - JPT)

- Etude des selles

Il n'a jamais été trouvé de germes, de parasites ou de cellules anormales dans les selles.

Les graisses y sont en quantité normale dans la plupart des cas ; l'excrétion de K y est augmentée.

Etude de la sécrétion acide gastrique

Le syndrome est caractérisé par l'absence de sécrétion acide gastrique. Bien que les résultats ne soient pas standardisés, on peut admettre qu'ils se répartissent comme suit.

1) les cas dans lesquels l'acidité libre basale étant nulle, reste nulle après stimulation maximale (dans les cas où cette précision est donnée) (soit par Histamine, Histalog ou Pentagastrine). (4 - 8 - 10 - 13 - 14 - 16 - 31).

2) ceux où l'acidité basale étant nulle, s'élève après stimulation (1,4 mEq par ex) (11 - 19 - 30 - JPT)

3)les cas -peut-être marginaux - où l'acidité basale et après stimulation sans être strictement nulle, est très basse. (18 - 21)

Ceci pose le problème du critère à adopter en ce qui concerne la sécrétion acide de l'estomac pour définir le syndrome de Verner et Morrison. Faut-il exiger une achlorhydrie totale avant et après stimulation comme le voudrait la stricte sémiologie du syndrome ou admettre, avec la plupart des auteurs, que la simple absence d'hypersécrétion gastrique suffit (elle permet une différenciation Verner Morrison et Zollinger Ellison). Dans la dernière hypothèse, on peut considérer comme un syndrome de Verner Morrison authentique le cas rapporté par Martini et Coll (17) d'un homme de 39 ans présentant une diarrhée (4,6 l/24h) avec hypokaliémie sévère (1,8 mEq/l), sans ulcère, en rapport avec un adénome bénin des îlots de Langerhans, mais dont l'acidité gastrique spontanée obtenue par tubage est normale

Dosages hormonaux (en dehors de l'expérimentation)

Les dosages hormonaux pratiqués habituellement au cours des bilans biologiques, n'apportent pas pour la plupart d'éléments importants dans la connaissance du syndrome. On retrouve au cours des diverses études les résultats suivants :

- les taux de 17 hydroxy stéroïdes sont toujours normaux (4 - 10 - 13 - 30 - 31)
- les taux de 17 céto stéroïdes ne sont diminués que dans un seul cas (30) à 3,3 mg/24h
- le cortisol plasmatique, normal dans un cas (4) est augmenté dans un autre (30) à un taux de 29 mg/100 ml.
- les chiffres d'aldostérone ne présentent pas d'anomalie (4 - 10 - 13).
- les VMA sont soit normaux (13), soit augmentés (31) à 9,3 mg.
- en ce qui concerne les 5HIAA: taux normaux (4 - 13 - 16 - 18 - 19 - 30 - 31) sauf chez un malade (10) avec un chiffre de 14 mg/24h.
- les dosages sanguins d'histamine et de sérotonine ne présentent pas d'anomalie dans le seul cas où ils ont été pratiqués.

Constatations chirurgicales

L'intervention chirurgicale permet, dans 11 cas sur 13, la mise en évidence d'une masse tumorale pancréatique. (4 _ 8 - 10 - 11 - 13 - 14 - 16 - 18 - 19 - 30 - JPT). Dans les 2 autres cas, elle montre soit des métastases ganglionnaires et hépatiques (31) (la tumeur primitive sera mise en évidence à l'autopsie), soit (21) un pancréas d'aspect normal, qui, à la vérification post mortem, présentera un adénome inapparent extérieurement.
Donc dans les 13 cas que nous avons considérés comme des Verner Morrison au sens strict du syndrome, la tumeur pancréatique ne manque jamais. Les localisations de ces tumeurs se répartissent comme suit :

- 3 tumeurs de la tête (21 - 31 - JPT), ce sont celles qui n'ont pas été retrouvées lors de la laparotomie exploratrice, sauf dans notre cas.
- 1 de la tête et de l'isthme (13)
- 2 du corps (8 - 14)
- 3 du corps et de la queue (10 - 11 - 30)
- 4 de la queue du pancréas (4 - 16 - 18 - 19)

Les autres organes sont généralement d'aspect normal , les intestins apparaissent souvent dilatés par du liquide et leur paroi est amincie. En cas de

tumeur maligne, les métastases sont principalement ganglionnaires et hépatiques. (10 - 11 - 14 - 16 - 31)

Les vérifications anatomiques post mortem ont permis dans 2 cas (21 - 31) d'objectiver la tumeur pancréatique non retrouvée lors de l'exploration chirurgicale.

Dans les 4 autres cas dans lesquels elle a été pratiquée (8 - 14 - 31 - JPT) elle a mis en évidence des lésions diverses

- une pancréatite aigüe hémorragique, cause du décès (8), une gangrène du grêle par bride (21)
- des métastases multiples, diffuses : foie, péritoine, ganglions lymphatiques plèvre, cerveau ... (14)
- des métastases hépatiques, de la surrénale gauche et une hyperplasie parathyroïdienne (31)
- des abcès multiples du parenchyme hépatique et un pancréas restant sans structure adénomateuse dans notre cas.

Anatomie pathologique :

L'étude histologique amène à distinguer parmi les 13 tumeurs :

- 5 adénomes (4 - 18 - 19 - 21 - 30) dont un cas d'adénomes multiples avec hyperplasie langerhansienne (30)
- 6 carcinomes langerhansiens tous avec métastases (8 - 10 - 11 - 14 - 16 - 31) soit diffuses en particulier hépatiques (14 - 16 - 31), soit ganglionnaires (8 - 10)
- 1 tumeur, étiquettée carcinome différencié mais dont les critères de malignité cytologiques sont peu probants et qui n'a pas été métastasé (13)
- dans l'observation que nous rapportons, il s'agit d'une tumeur à structure proche de celle d'un carcinoïde, dont la malignité n'est pas flagrante mais le pronostic réservé.

Toutes ces tumeurs bénignes ou malignes sont développées à partir des îlots de Langerhans, les colorations spécifiques éliminant un adénome à cellules béta.

Il convient de rapporter, au chapître de l'anatomie pathologique 3 cas assez particuliers (3 - 22 - 25)

Ces malades se présentent cliniquement et biologiquement comme atteints d'un syndrome de Verner et Morrison mais l'intervention exploratrice montre :

- dans un cas (25), une simple hyperplasie langerhansienne
- dans le deuxième (3) une lipomatose pancréatique et une polymacronésie des îlots.
- ddans le troisième (22), un microadénome de la queue du pancréas (4 mm de diamètre) constituées d'une cinquantaine de cellules dont la coloration spécifique élimine une origine β. Dans un grand nombre d'îlots les cellules β

étaient refoulées en périphérie ou absentes. Peut-on parler, avec le Professeur J-J. Bernier et ses collaborateurs, de syndrome de Verner-Morrison à forme non tumorale ?

Evolution post-opératoire

- La normalisation post-opératoire se jugera sur :

    1/ la diarrhée
    2/ les électrolytes (K surtout)
    3/ le tubage gastrique

- Elle est totale et très rapide (en 24 heures) dans tous les cas de tumeurs bénignes opérées (4 - 18 - 19 - 30)

Elle est au contraire absente dans le cas (21) de tumeur bénigne non opérée (diagnostic post-mortem)

- Aucune amélioration dans 2 cas de carcinomes langerhansiens (14 - 31) le premier opéré, le deuxième diagnostiqué après le décès.

Dans les 4 autres tumeurs opérées malignes (8 - 10 - 11 - 16) une normalisation intervient plus ou moins rapidement ; puis surviennent un décès par pancréatite aigüe hémorragique (8) des rechutes dans un cas après 3 mois (16) dans l'autre après 3 semaines.

Dans notre cas de tumeur à "pronostic réservé", on constate après une amélioration très passagère des symptômes, une reprise du processus pathologique avec décès du malade.

- La tumeur a malignité non confirmée, une fois opérée entraîne une amélioration spectaculaire des troubles, seule la glycémie restera perturbée (13)

Au total :

Parmi les 13 cas décrits, on compte 6 décès, 4 par tumeurs malignes (8 - 11 - 14 - 31), (soit en raison d'une pancréatite aigüe hémorragique, soit d'une extension des lésions), 1 par collapsus, péritonite, gangrène intestinale sur bride dans un cas de tumeur pancréatique bénigne non diagnostiquée par laparotomie (21), 1 (JPT) par collapsus, avec reprise du processus pathologique pancréatique et septicémie. A noter la survie dans 2 cas de tumeurs malignes (10 - 16), grâce à un traitement par les corticoïdes (16) dans l'un des cas le recul d'observation étant de 2 ans.

S E X E	♂ 7	♀ 6
AGES EXTREMES	19 ans - - - - -	67 ans
NOTION FAMILIALE	2 cas	
DIARRHEE — Volume < 1 l	0 cas	
DIARRHEE — Volume > 1 l	13 cas	
DIARRHEE — Durée < 6 mois	0 cas	
DIARRHEE — Durée 6m < D < 1 an	3 cas	
DIARRHEE — Durée > 1 an	10 cas	
ACHLORHYDRIE	(totale) 10 cas	
KALIEMIE	1,4 à 4,7 mEq/l	
CALCEMIE	84 à 150 mg/l	
TUMEUR — Taille	3 cm < D < 9 cm	
TUMEUR — Localisation	Tête = 3 Tête + Isthme = 1 Corps = 2 Coprs + queue = 3 queue = 4	
TUMEUR — Métastases	5 cas	
NORMALISATION POST-OPERATOIRE	7 cas	

III - RECHERCHES ETIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

Deux symptômes dominent le tableau clinique et définissent le syndrome :

1) La diarrhée et ses conséquences, en particulier sur l'équilibre hydro-électrolytique.

2) L'achlorhydrie gastrique. C'est à la recherche de leur étiologie que se sont attachés les différents auteurs.

La diarrhée

Il convient de rappeler ici quelques faits particulièrement importants.
Il s'agit d'une diarrhée très abondante (choléra pancréatique), de 10 litres par 24 heures dans les cas les plus aigüs, sans stéatorrhée, dont la relation avec la tumeur langerhansienne ne fait pas de doute.
En effet l'ablation de la tumeur entraîne un arrêt quasi immédiat et durable de la diarrhée dans les cas d'adénomes (4 - 18 - 19 - 30) de nettes améliorations dans certains carcinomes (8 - 10 - 11 - 16), la reprise du processus tumoral entraînant la reprise de la diarrhée. (10 - 11)
Ces deux derniers faits - amélioration après ablation d'une tumeur maligne et reprise simultanée de la diarrhée et du processus tumoral - sont également mis en évidence par le cas que nous rapportons.

Certains mécanismes, évoqués à l'origine de cette diarrhée, sont aisément éliminés :

- une insuffisance pancréatique : les études biologiques - telle l'absence de stéatorrhée chez tous les malades - vont contre cette hypothèse.
- une pancréatite chronique associée : le pancréas, mise à part la tumeur, est généralement indemne de toute lésion.
- une action par intermédiaire nerveux (9) mais la vagotomie et les parasympatholytiques restent sans effet.

Deux cas (14 - 16) relatent l'arrêt spectaculaire de la diarrhée sous traitement par les corticoïdes (doses d'équilibre de 50 mg de Cortisone ou 15 mg de

Prednisone quotidiennement). On a voulu voir là le fait que les corticoïdes se comportaient en antagonistes d'une substance hormonale génératrice de diarrhée. Pour l'instant, c'est une voie d'abord qui n'appelle pas de sanction.

Le problème des antagonismes hormonaux est tellement complexe que les voies d'action de cette substance n'ont pas jusqu'à présent donné d'orientation précise.

Le mécanisme de la diarrhée existant chez certains malades porteurs d'un syndrome de Zollinger Ellison (36 % des cas selon Ellison et Wilson) est évoqué par analogie. Elle est due à la concentration acide anormalement élevée qui règne dans la partie proximale de l'intestin grêle. Ce mécanisme ne peut pas être retenu dans les cas qui nous intéressent puisque - et ce fait appartient à la définition même de l'affection - il n'existe pas d'hypersécrétion acide gastrique pas plus que d'anomalie des muqueuses digestives étudiées par biopsies (10 - 14 - 16)

Actuellement les différents auteurs émettent l'hypothèse d'une substance hoormonale secrétée par la tumeur à l'origine de la diarrhée.

Nous nous proposons de montrer quels sont les différents mécanismes d'action envisagés pour cette hormone nous réservant d'étudier ensuite les divers facteurs hormonaux. La plupart des auteurs retient l'hypothèse d'une hypersécrétion intestinale, analogue à celle retrouvée chez les malades porteurs de tumeurs villeuses (5 - 10 - 16 - 19). Ainsi pour Marks et coll. (16) l'hormone entrainerait une perturbation isolée du transport de l'eau et des électrolytes, pour Espiner et coll. (10) une hypersécrétion sans changement dans l'absorption, comme le montre le caractère normal de cette dernière au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle. Par contre Matsumoto et coll. (18) s'appuyant sur des expérimentations pratiquées sur la muqueuse de l'intestin grêle de chien, émettent l'hypothèse d'une diarrhée dûe à une diminution d'absorption, la sécrétion intestinale, restant normale. Mais la recherche d'un principe secrétagogue intestinal à partir d'extraits lyophylisés de la tumeur s'avère infructueuse.

Dans notre cas, l'expérimentation, à partir d'extraits tumoraux, met en évidence une inhibition de l'absorption de l'eau et des électrolytes au niveau d'une anse intestinale de rat.

On a voulu faire entrer également dans le cadre des mécanismes de la diarrhée des modifications de la mobilité intestinale. Espiner et coll. (3) ont mis en évidence une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des mouvements intestinaux sur l'intestin de cobaye soumis à l'influence du plasma d'un malade

atteint de W.D.H.A. ; mais des extraits provenant de la tumeur de ce même malade restent sans effet.

Dans l'observation que nous rapportons, des expériences sur le lapin ne permettant pas de conclure à une modification de l'activité motrice intestinale sous l'influence des extraits tumoraux.

Une diarrhée aussi importante que celle habituellement retrouvée au cours des syndromes de Verner et Morrison entraîne obligatoirement une importante déplétion hydroélectrolytique. Mais la déplétion potassique sévère (jusque'à 1,4 mEq/l) semble être un trait caractéristique des diarrhées associées à des tumeurs langerhansiennes non β . L'excrétion fécale importante est confirmée par les études d'Espiner et coll. (10) effectuées avec du potassium marqué chez un malade atteint de syndrome de Verner et Morrison, l'élimination potassique fécale est plus importante qu'à l'état normal et ceci que l'apport potassique soit oral ou intraveineux, d'où les grandes difficultés rencontrées dans la rééquilibration hydroélectrolytique.

Dans ces conditions on peut considérer que les pertes potassiques résultent à la fois de l'augmentation très importante du volume des liquides intestinaux évacués et d'une concentration potassique accrue dans ces pertes. On peut également incriminer un facteur rénal en s'appuyant sur les biopsies de rein toujours typiques de néphropathies hypokaliémiques ou évoquer l'hypothèse d'un facteur hormonal cellulaire dont l'existence n'a jamais été prouvée, à l'origine de cette hypokaliémie.

L'achlorhydrie

Elle caractérise, par définition, le syndrome et revêt une importance primordiale dans le diagnostic, permettant en particulier, dans le cadre des tumeurs langerhansiennes non β , la distinction entre W.D.H.A. et syndrome de Zollinger Ellison avec diarrhée et sans ulcère.

La plupart des auteurs admet que la seule absence d'hypersécrétion est un critère diagnostique suffisant ; la stricte sémiologie voudrait que l'on exige une achlorhydrie totale. Il semble néanmoins que l'on puisse admettre que font partie des Verner et Morrison authentiques les cas dans lesquels on trouve une achlorhydrie ou une hypochlorhydrie.

Ces modifications de l'acidité gastrique sont histamino résistantes et indépendantes de toute modification de la muqueuse gastrique comme le prouve

l'aspect normal des biopsies (10 - 14 - 16 - 30). L'achlorhydrie est, de même que la diarrhée, en relation avec la tumeur pancréatique : l'ablation de celle-ci entraîne un retour quasi immédiat à la normale de la sécrétion gastrique dans les cas où celle-ci a été étudiée dans la période post-opératoire. (16)

On a voulu faire des perturbations de la sécrétion gastrique le résultat de la déshydratation ou des désordres électrolytiques mais il s'avère que la restauration d'un équilibre hydro électrolytique meilleur (par exemple chez le malade d'Espiner et coll. (10) n'entraîne pas une remontée de l'acidité gastrique. En conséquence, les études se sont orientées vers la recherche d'une substance inhibitrice de la sécrétion gastrique, produite par la tumeur. Différents auteurs (14 - 16 - 30 - 31) avaient évoqué cette hypothèse mais ce sont les travaux de Semb Gjone et Rosenthal (23) en 1970, effectués malheureusement sur un seul chien, qui amenèrent des données précises. Etudiant des extraits tumoraux d'un malade atteint du syndrome ,ils concluent à une action inhibitrice dûe à une substance gastronelike développant une inhibition semblable à celle de la gastrone mais d'installation plus lente.

<u>L'hypercalcémie</u>

Retrouvée dans 7 des observations (4 - 10 - 13 - 14 - 16 - 30) à un moment au moins de l'évolution - sans qu'il soit possible de mettre en évidence un hyperparathyroïdisme associé sauf dans le cas de Brown et Crile. (4)
Il apparait possible que l'hypercalcémie soit causée par la tumeur pancréatique présentant des activités hormonales multiples ; ainsi Kofstadt et coll. (15) mentionnent une possible hormone parathormone-like ; chez trois malades (4 - 6 - 18) l'ablation de la tumeur entraîne un retour à la normale de la calcémie et chez le malade de Borwn et Crile (4), diarrhée et hypercalcémie apparaissent en étroite relation : la correction de l'hypercalcémie entraîne à trois reprises, la cessation de la diarrhée.

<u>Les facteurs hormonaux</u>

L'étude des facteurs hormonaux entrainant les symptômes envisagés précédemment - que leur sécrétion soit unique ou multiple - se comprend si l'on considère qu'il s'agit de prolifération cellulaire à potential hormonal multiple.

Ainsi Telling et Smiddy (26) ont émis l'hypothèse d'une tumeur langerhansienne non β à double polarité hormonale entrainant :

- d'une part diarrhée et hypokaliémie
- d'autre part ulcère et hypersécrétion acide de l'estomac.

1) Gastrine

La démonstration par Grégory et ses coll. d'une activité gastrinique dans les extraits de la tumeur principale ou des métastases des malades atteints de syndrome de Zollinger Ellison avait confirmé l'hypothèse émise : une substance hormonale est responsable du tableau clinique soit par action directe, soit par l'intermédiaire de la sécrétion gastrique.
La gastrine - ou mieux une substance gastrin-like à l'origine de la pathologie du syndrome de Verner et Morrison, comportant lui aussi une tumeur langerhansienne non β, constitue une hypothèse séduisante.
Mais tout d'abord, et par définition, il n'existe jamais d'hypersécrétion gastrique acide dans les cas qui nous intéressent. Une activité gastrin-like a cependant été mise en évidence dans 2 cas (8 - 25), la deuxième observation étant celle d'un malade porteur d'une simple hyperplasie langerhansienne avec acidité gastrique très abaissée mais non nulle. Mais la plupart des auteurs (10 - 11 - 14 - 16 - 18 - 30 - 31) rapporte l'absence totale d'activité gastrin-like à la fois dans le sang (30) et dans les extraits des tissus tumoraux principaux et métastatiques.
Il s'agit là d'un caractère différentiel important entre syndrome de Zollinger Ellison et W.D.H.A. Dans le cas que nous rapportons, il n'a pas été faite d'étude particulière à la recherche d'une possible activité gastrin-like.

2) Sérotonine

L'existence de "flush" du visage et du thorax, associée aux autres éléments du syndrome (18 - 19) a orienté les études vers la sérotonine par analogie avec la pathogénie des troubles engendrés par les tumeurs carcinoïdes. Mais cette hypothèse n'a pas reçu confirmation biologique : il n'existe pas d'anomalie du taux de la sérotonine circulante (16 - 18 - 19) et les 5 HIAA urinaires sont à des chiffres normaux (4 - 13 - 16 - 18 - 19 - 30 - 31) sauf dans le cas rapporté par Espiner et coll. (10) dans lequel ils sont augmentés ; on

peut néanmoins admettre que la tumeur est à l'origine à la fois de la diarrhée et des "flush" - dans le cas où ces symptômes coexistent - puisque son ablation chirurgicale entraine la disparition des 2 types de troubles ; le problème de l'hormone responsable reste d'ailleurs entier.

3) Sécrétine

En 1968, Zollinger et ses coll., étudiant deux cas du syndrome (30 - 31) paraissaient avoir résolu le problème de la substance hormonale responsable du tableau clinique : ils obtiennent en effet une réponse secretin-like du pancréas de chiens auxquels ils avaient administré des extraits de tissus hépatiques métastatiques de tumeurs langerhansiennes non β (dans le cadre de syndromes WDHA). Ces faits furent confirmés par d'autres expérimentateurs (25 - 27) qui mirent en évidence des substances ayant les mêmes actions que la sécrétine pure synthétique.
Rappelons que l'effet de cette hormone est d'introduire dans l'intestin par l'intermédiaire des sécrétions pancréatiques et d'une bile diluée contenant des quantités accrues de chlorures et de bicarbonates, des quantités importantes de liquides riches en ces deux éléments, ceci pouvant expliquer l'installation d'une diarrhée importante. Dans le cas que nous rapportons, le petit nombre des animaux traités en expérimentation fait qu'il est difficile de conclure : il semble que s'il existe quelques effets attribuables à une action sécrétin-like (légère stimulation des sécrétions pancréatiques et biliaires et grosse vésicule perçue cliniquement) il est impossible de conclure à une action nette.
C'est, dans ces cas particulièrement difficiles d'interprétation, que le dosage radio immunologique de la sécrétine sur lequel plusieurs équipes se penchent actuellement, pourrait être d'un apport très intéressant, car, dans l'état actuel de nos connaissances, il est difficile de conclure et le mécanisme de la diarrhée, expliqué par une activité secrétin-like ne donne pas toutes satisfactions. En effet, même en tenant compte des résultats de Zollinger, la quantité de substance sécrétinique contenue dans la tumeur semble très faible en comparaison des doses (calculées sur une base pharmacologique) qui seraient nécessaires pour obtenir les troubles intestinaux.

4) <u>Hormone propre</u>

Ainsi dans le cas rapporté par Semb et ses coll. (23) aucune activité ni gastrin-like ni secretin-like n'a pu être mise en évidence dans les extraits tumoraux.

C'est pourquoi, ces auteurs s'orientant vers la recherche d'un facteur inhibiteur de la sécrétion gastrique, en mirent en évidence un dont le mode d'action se superpose à celui de la gastrone. Ils conclurent donc à l'existance dans la tumeur d'un facteur gastrone-like auquel ils essaient de rattacher les différents symptômes composant le tableau clinique.

Ils pensent que le facteur inhibiteur agit sur l'estomac par compétition avec la gastrine, laissant cette hormone en abondance dans la circulation, comme le prouve la positivité des tests biologiques de type gastrinique effectués sur les urines (P.S.U.) et sur le sang. La gastrine ayant un effet de stimulation sur la motilité de l'intestin grêle et sur les mouvements liquidiens et électrolytiques, son augmentation dans le flux sanguin pourrait expliquer la diarrhée et l'hypokaliémie.

IV - CONCLUSIONS

I - Observation

Nous rapportons le cas d'un homme de 21 ans, sans antécédent pathologique ni personnel ni familial, ayant présenté pendant un mois, une importante diarrhée avec déshydratation sévère, hypokaliémie marquée et hypercalcémie.
L'étude de la sécrétion gastrique montre un volume très faible, une hypochlorhydrie très importante, histamino résistante ; le PSU est entièrement négatif.
Le diagnostic de tumeur de la tête du pancréas est suspecté sur les données de l'artériographie sélective et confirmé lors de l'intervention chirurgicale (duodénopancréatectomie céphalique).

A l'examen anatomo pathologique, il s'agit d'une tumeur endocrine à structure proche de celle d'un carcinoïde, sans caractère flagrant de malignité, mais dont le pronostic est néanmoins réservé.
Dans la période post-opératoire, la diarrhée cesse et l'ionogramme sanguin se normalise ; mais, en dépit de cette rémission nette dans les symptômes de l'affection, l'état du malade s'aggrave par septicémie, syndrome ictérique rétentionnel, désunion de suture avec fuites pancréatiques à pouvoir amylasique élevé.
Le décès survient 35 jours après l'intervention, par septicémie, avec à nouveau diarrhée et perturbations électrolytiques liées vraisemblablement à une reprise du processus pathologique bien que l'autopsie n'ait pas permis de montrer, dans le pancréas restant, des structures adénomateuses mais seulement des îlots de Langerhans assez nombreux, tantôt subnormaux, tantôt hyperplasiques.

II - Analyse des données de la littérature
Définition du cadre de la maladie

Nous avons analysé les cas de syndrome de Verner et Morrison (WDHA) rapportés dans la littérature jusqu'en 1970, en y intégrant notre observation.

Il apparait qu'il convient de conserver l'autonomie du syndrome ; il se définit, cliniquement, par une diarrhée cholériforme entraînant d'importantes perturbations hydro électrolytiques et par l'absence totale d'ulcère digestif. Sur le plan biologique, on retrouve de façon constante une hypokaliémie et, dans plus de la moitié des cas, une hypercalcémie. Une stricte définition du syndrome voudrait l'existence d'une achlorhydrie gastrique, mais on peut admettre, avec la plupart des auteurs, que l'absence d'hyperacidité gastrique est un critère diagnostique suffisant. Histologiquement, le syndrome est caractérisé par une tumeur langerhansienne à cellules non β , de siège variable, bénignes, malignes avec métastases principalement ganglionnaires et hépatiques ou de tumeurs sans critères histologiques flagrants de malignité mais à pronostic réservé, il s'agit habituellement de tumeurs de taille importante, les microadénomes authentiques, tels qu'on en trouve dans les cas de Zollinger Ellison, sont rares ici, seuls J.J. Bernier et coll. rapportent une étude complète d'un cas indiscutable.

L'évolution post opératoire du syndrome met en évidence la relation étroite existant entre les symptômes cliniques et la tumeur pancréatique ; l'ablation de celle-ci entraîne guérison, dans les cas bénins ou rémission, dans les cas malins, alors que la poursuite de son évolution entraîne une issue fatale, même dans les cas histologiquement bénins.

Nous reprenons deux observations de la littérature mettant l'accent sur l'histoire pathologique familiale des malades atteints de WDHA. On y trouve une riche pathologie, digestive, rénale et endocrinienne ; ulcères digestifs "banaux", syndromes de Zollinger Ellison et WDHA, lithiases rénales avec perturbations du métabolisme phospho-calcique, atteintes pancréatiques, parathyroïdiennes principalement mais aussi surrénaliennes etc ... dans le cadre parfois de polyendocrinomatose de Wermer.

III - Recherches étiologiques et physiopathologiques

Les relations étroites existant entre les composantes du syndrome et la tumeur pancréatique nous ont amenés à reprendre les différentes études recherchant l'existence d'hormones à la base des perturbations constatées.

Un mécanisme comparable à celui entraînant de la diarrhée dans certains cas de Zollinger Ellison, est éliminé en raison de l'absence d'hypersécrétion gastrique acide. On ne peut pas non plus attribuer, de façon constante, un rôle

ni à la sérotonine ni à une hormone gastrin -like. L'existence d'une action sécretin-like, envisagée dans l'étude de certains cas dont le nôtre, n'est pas étayée par des arguments suffisants pour permettre une conclusion définitive.

Aussi dans l'état actuel des recherches, l'hypothèse pathogénique la plus cohérente retient la possibilité d'une substance à activité gastrone-like, qui agirait sur l'estomac par compétition avec la gastrine, libérée en abondance dans le courant circulatoire, cette dernière serait à l'origine des troubles . Les études histochimiques et de microscopie électronique menées en particulier dans notre cas, n'ont pas permis de conclure à l'existence d'un type sécrétoire précis des cellules pancréatiques en cause. Des études ultérieures, en particulier par les techniques d'histoimmunofluorescence, permettraient peut-être,en définissant ces types sécrétoires, de cerner de plus près la physiopathologie du syndrome . En effet, en l'état actuel de nos connaissances, s'il n'en reste pas moins vrai que l'autonomie du syndrome doive être conservé, les arguments permettant de l'isoler sur des données étiologiques ne sont pas encore nets, car aucune sécrétion hormonale particulière n'a pu être mise en évidence de façon définitive, pas plus qu'un type sécrétoire précis n'a pu être attribué aux cellules tumorales pancréatiques.

Ce qui fait que la place du syndrome de Verner et Morrison dans le cadre des maladies endocriniennes reste encore à préciser, en particulier par rapport au syndrome de Zollinger Ellison dont il se différencie actuellement, de façon certaine, uniquement par l'absence d'hyperacidité gastrique et des troubles qui s'y rattachent.

Vu le Président de thèse
Professeur BONFILS

Vu le Doyen de la Faculté
Professeur BAUMANN

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 BONFILS, S. - BADER, J.P.

The diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome with special reference to the multiple endocrine adenomas. Progress in gastroenterology. 1970.

2 BONFILS, S. - VATIER, J. - ACCARY, J.P.

Bioassay for gastrin (P.S.U.) and its theoretical and clinical significance. International Symposium Wiesbaden - 1969 - (editec by Creutzfeldt)

3 BOULET, P. - BARJON, P. - PRIOTON, J.B. - CATAYEE, G. - FABRE, S. - PELISSIER, J.G.

Diarrhée chronique avec déplétion potassique d'origine pancréatique Les limites du syndrome de Verner-Morrison. Journées de Réanimation Médico-chirurgicales (SPEI EDITEUR) - 1964 ; 173 - 179.

4 BROWN, C.H. - CRILE, G.Ji

Pancréatic adenoma with intractable diarrhea, hypokalemia, and hypercalcemia - JAMA - 1964 - 190 ; 142 - 146

5 CHARLES, B. - COCHRANE, W.A.

Islet cell tumor of the pancreas with chronic diarrhea and hypokalemia - A recently recognised syndrome. The Canadian Medical Association Journal - 1960 - 82 ; 579 - 586.

6 CHEARS, W.C. Jr - THOMPSON, J.E. - HUTCHESON, J.B. - PATTERSON, C.O.

Pancreatic islet cell tumor with severe diarrhea - American Journal of Medecine - 1960 _ 29 ; 529 - 533

7 CLEATOR, I.G.M. - THOMSON, C.G. - SIRCUS, W. - MIRANDA COOMBES

Bioassay evidence of abnormal secretin-like and gastrin-like activity in tumor and blood in cases of "choleraic diarrhea" Gut - 1970 - 11 ; 206 - 211

8 DELEU, J. - TYTGAT, H. - VAN GOIDSENHOVEN, G.E.

Diarrhea associated with pancreatic islet-cell tumors - American Journal of Digestive Diseases - 1964 - 9 ; 97 - 108

9 EDMEADS, J.G. - MATTHEWS, B.E. - MC PHEDRAN, N.T. - EZRIN, C.

Diarrhea causea by pancreatic islet -cell tumors. The Canadian Medical Association Journal - 1962 - 86 ; 847 - 851

10 ESPINER, E.A. - BEAVEN, D.W.

Non specific islet -cell tumor of the pancreas with diarrhea. Quarterly Journal of Medicine - 1962 - 31 ; 447 - 473

11 GJONE, E. - FRETHEIM, B. - NORDÖY, A. - JACOB - SEN, C.D. - ELGJO, K.

Intractable watery diarrhea hypokaliema and achlorhydria associated with pancreatic tumor containing gastric secretary inhibitor - Scandinavian Journal of gastroenterology - 1970 - 5 ; 401 - 408.

12 GOULON, M. - BAGUET, J.C. - KERNBAUM, S.

Diarrhée aqueuse, hypokaliémie sans hyperchlorhydrie gastrique par tumeur langerhansienne non bêta - cellulaire - Revue du Praticien 1969 - 19 , 2941 - 2945 .

13 GOULON, M. - RAPIN, M. - CHARLEUX, H. - BAGUET, J.C. - KUNTZIGER, H. - NOUAILHAT, F. - BAROIS, A. - BRETEAU, H.

Diarrhée aqueuse et hypokaliemie associées à une tumeur langerhansienne non insulino-secrétante Presse Médicale - 1966 - 74 , 2345 - 2350 .

14 HINDLE, W. - MC BRIEN, D.J. - CREAMER, B.

Watery diarrhea and an islet-cell tumor - Gut - 1964 - 5 ; 359 - 362 .

15 KOFSTAD, J. - FRYSHOV, I. - GJONE, E. - BLIX, S.

Pancreatic tumor with intractable watery diarrhea, hypokaliema and hypercalcemia, electrolyte balance studies Scandinavian Journal of gastroenterology - 1967 - 2 ; 246 - 250.

16 MARKS, I.N. - BANK, S. - LOVW, J.H.

Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydria - gastro-enterology - 1967 - 52 ; 695 - 708.

17 MARTINI, G.A. - STROHMEYER, G. - GUSEK, W.

Inselzelladenom des pankreas mit urtikariellem Exanthem Durchüllensowie Kalium, und Eiweössverhusten über den Darm, über eine besoudere Verlenfs form des Zollinger - Ellison Syndrom - Deutsche Med Wscher. - 1964 - 89 , 319 - 322.

18 MATSUMOTO, K.K. - PETER, J.B. - SCHULTZE, R.G. - HAKIM, A.A. - FRANCK P.T.

Watery diarrhea and hypokaliemia associated with pancreatic islet cell adenoma - gastroenterology - 1966 - 50 ; 231 - 242.

19 MURRAY, J.S. - PATON, R.R. - POPE, C.E.

Pancreatic tumor associated with flushing and diarrhea - Report of a case - The New England Journal of Medicine - 1961 - 264 ; 436 - 439.

20 PABST, K. - KUMMERLE, F. - HENNEKENSER, H.H. - MAPPES, G.

Beitrag Zum Krankheitsbild des Verner Morrison syndrom - Deutsch - Med - Wochenschr - 1969 - 94 ; 9 - 13

21 PARKINS, R.A.

Severe watery diarrhea and potassium depletion associated with an islet cell tumor of pancreas.
The British Medical Journal 1961 - 3 ; 356 - 358.

22 RAMBAUD, J.C. - MIGNON, F. - HAUTEFEUILLE, P. - POTET, F. - BOGNEL, C. - MODIGLIANI, R. - BOUREL, M. - BERNIER, J.J.

Syndrome de Verner Morrison à forme non tumorale ; à propos d'une observation - RMF - 1970 - 45 ; 261 - 269.

23 SEMB, L.S. - GJONE, E. - ROSENTHAL, W.S.

Bioassay for gastric secretory inhibitor in extract of pancreatic tumor from patient with WDHA Syndrome -
Scandinavian Journal of gastroenterology - 1970 - 5 ; 409 - 414.

24 SIRCUS, W.

Peptide secreting tumor with special reference to the pancreas
Gut - 1969 - 10 ; 506 - 515.

25 SIRCUS, W. - BRUNT, P.W. - WALKER, R.J. - SMALL, W.P. - FALCONER, C.W.A. - THOMSON, C.G.

Two cases of "pancreatic cholera" with features of peptide - secreting adenomatis of the pancreas.
Gut - 1970 - 11 ; 197 - 205.

26 TELLING, M. - SMIDDY, F.G.

Islet tumor of the pancreas with intractable diarrhea
Gut - 1961 - 2 ; 12 - 17.

27 TOMPKINS, R.K. - KRAFT, A.R. - ZOLLINGER, R.M.

Secretin-like choleresis produced by a diarrhea genic non beta islet cell tumor of the pancreas.
Surgery - 1969 - 66 ; 131 - 137.

28 VERNER, J.V.

Clinical syndromes associated with non insulin producing tumors of the pancreatic islets. In DEMLING, L. OTTENJANN, R. (Eds).
Non insulin producing tumors of the pancreas - modern aspects ou Zollinger Ellison syndrome and gastrin.
Stuggart - Georg Thienne Verlag - 1969 - 165 à 183.

29 VERNER, J.V. - MORRISON, A.B.

Islet cell tumor and syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia - American Journal of Medecine - 1958 - 25 ; 374 - 380.

30 ZOLLINGER, R.M. - TOMPKINS, R.K. - AMERSON, J.R. - ENDAHL, G.L. - KRAFT, A.R. - MOORE, F.T.

Identification of the diarrheogenic hormone associated with non beta islet cell tumors of the pancreas.
Annals of Surgery - 1968 - 168 ; 502 - 521.